

. 胶质瘤专题 .

瘤周谷氨酸、天门冬氨酸水平与胶质瘤继发性
癫痫的相关性

云德波 杨宇焦 张 逵 范润金 张 渊 杜贻庆

【摘要】目的 探讨瘤周谷氨酸、天门冬氨酸浓度与胶质瘤继发性癫痫的相关性。**方法** 收集 2012 年 5 月 2015 年 1 月手术治疗的胶质瘤瘤周组织标本 47 例,其中继发癫痫 28 例(癫痫组),未继发癫痫 19 例(无癫痫组)。利用全自动 L-8900 高速氨基酸分析仪检测标本的谷氨酸、天门冬氨酸水平。**结果** 癫痫组瘤周谷氨酸、天冬氨酸含量分别为(117.54±8.63)mg/100 g、(70.79±4.70)mg/100 g,均明显高于无癫痫组[分别为(91.76±7.36)mg/100 g、(59.70±5.50)mg/100 g; $P<0.05$]。瘤周谷氨酸、天冬氨酸含量与癫痫均具有显著相关性,相关系数分别为 0.96、0.95($P<0.05$)。**结论** 瘤周组织谷氨酸、天门冬氨酸浓度增加可能与胶质瘤继发性癫痫有关。

【关键词】 胶质瘤;癫痫;谷氨酸;天门冬氨酸

【文章编号】 1009-153X(2016)06-0331-02 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; R 742.1

Relationship of levels of glutamate and aspartate in peritumorous tissues with seizures in patients with gliomas

YUN De-bo¹, YANG Yu-Jiao², ZHANG Kui¹, FAN Run-jin¹, ZHANG Yuan¹, DU Yi-qing³. 1. Department of Neurosurgery, Nanchong City Central Hospital, Nanchong 637000, China; 2. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 3. Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital, Guilin Medical College, Guilin 541000, China

【Abstract】 Objective To study the relationship of the levels of glutamate and aspartate in the peritumorous tissues with seizures in order to provide the basis for understanding of pathophysiological mechanism of the epilepsy secondary to glioma. **Methods** Of 47 specimens of gliomas, 28 were derived from the gliomas patients with secondary epilepsy and 19 from the gliomas patients without secondary epilepsy. The levels of glutamate and aspartate in the peritumorous tissues were determined by automatic high-speed L-8900 amino acid analyzer. **Results** The levels of glutamate and aspartate in the peritumorous tissues were significantly higher in the gliomas patients with secondary epilepsy than those in the gliomas patients without secondary epilepsy ($P<0.05$). The seizure with the levels of glutamate and aspartate in the peritumorous tissues is positively correlated in the patients with gliomas. **Conclusion** It is suggested that the higher concentrations of glutamate and aspartate in the peritumorous tissues may be one of the pathophysiological mechanisms of seizures in the gliomas patients with secondary epilepsy.

【Key words】 Glioma; Secondary epilepsy; Glutamate; Aspartate; Peritumorous tissues; Relationship

脑胶质瘤为起源于神经上皮的肿瘤,是最常见的颅内恶性肿瘤,占有脑肿瘤的 40%~50%。80% 胶质瘤在病程中至少发生 1 次癫痫,并且约 1/3 反复发作癫痫^[1,2],多为药物难治性癫痫。胶质瘤继发性癫痫的发生机制仍不清楚。本研究瘤周谷氨酸、天门冬氨酸含量与胶质瘤继发性癫痫的关系。

1 资料与方法

1.1 病例选择 病例纳入标准^[3]:①均无脑血管意外、

头部外伤、中枢神经系统感染、发热性癫痫、出生时窒息、中枢神经系统先天畸形、中枢神经系统退行性变、中枢神经系统非上皮源性肿瘤、脑积水、动静脉畸形等病史;②均否认有严重电解质紊乱(尿毒症、低钙血症、低糖血症、低钠血症等);③均否认药物致癫痫病史、子痫病史;④均未做放疗、化疗、免疫治疗;⑤此次手术为首次手术;⑥签署知情同意告知书。2012 年 5 月至 2015 年 1 月南充市中心医院、桂林医学院附属医院收治满足以上纳入条件的胶质瘤 47 例。继发癫痫 28 例(癫痫组),其中男 17 例,女 11 例;年龄(47.1±12.5)岁;WHO I~II 级 16 例,III 级 8 例,IV 级 5 例。未继发癫痫 19 例(无癫痫组),其中男 7 例,女 12 例;年龄(53.5±10.5)岁;WHO I~II 级 8 例,III 级 6 例,IV 级 6 例。两组患者性别、年龄、病理级别构成比无统计学差异($P>0.05$)。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.06.004

作者单位:637000 四川,南充市中心医院神经外科(云德波、张 逵、范润金、张 渊);637000 四川,川北医学院附属医院麻醉科(杨宇焦);541000 广西桂林,桂林医学院附属医院神经外科(杜贻庆)

1.2 瘤周标本确定 术前头颅MRI+增强检查的轴位、冠状位、矢状位做瘤周组织的初步定位。瘤周标本必须在显微镜下被确认为是肿瘤切除完全后的肿瘤旁组织以及术后病理检查证实含瘤细胞明显少于(80%)肿瘤组织,见图1。

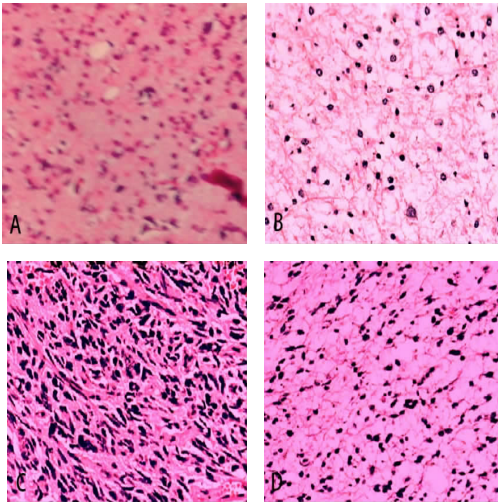


图1 不同级别胶质瘤及瘤周HE染色结果(x200)

A、B. 右侧额叶II级胶质瘤及瘤周组织;C、D. 右侧额叶IV级胶质瘤及瘤周组织

1.3 瘤周样本氨基酸测定 ①采用L-8900高速氨基酸分析仪(日本制造),分离柱为不锈钢柱,柱长60 mm 阳离子交换树脂,分离温度50℃。流动相为0.09 mol/L 柠檬酸锂、氯化锂溶液,流速为0.2 ml/min,茚三酮衍生剂,反应温度135℃,检测波长为440 nm,进样量为20 μl。②称取样品0.2 g于离心管内,加入5%三氯乙酸溶液1.0 ml,摇匀。③置超速冷冻离心机(CR22G日本),15 000转/min离心5 min后取上清液。④氨基酸检测。

1.4 统计学处理 采用SPSS 13.0软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料采用 χ^2 检验; $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

癫痫组瘤周谷氨酸、天冬氨酸含量分别为(117.54±8.63)mg/100 g、(70.79±4.70)mg/100 g,均明显高于无癫痫组[分别为(91.76±7.36)mg/100 g、(59.70±5.50)mg/100 g; $P < 0.05$]。瘤周谷氨酸、天冬氨酸含量与癫痫均具有显著相关性,相关系数分别为0.96、0.95($P < 0.05$)。

3 讨论

本研究发现,癫痫组瘤周谷氨酸浓度、天冬氨酸

浓度均明显高于无癫痫组($P < 0.05$),而且瘤周谷氨酸水平、天冬氨酸水平与癫痫发作均具有显著相关性,相关系数分别为0.96、0.95($P < 0.05$)。胶质瘤动物模型研究发现,瘤周谷氨酸水平增高^[4,5]。Buckingham等^[6]研究发现谷氨酸释放主要是通过特定的转运蛋白(Xc胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白)完成,胶质瘤癫痫动物模型实验发现,实验组Xc胱氨酸-谷氨酸逆向转运系统兴奋性增强,瘤周谷氨酸浓度增加,导致神经元兴奋,可能由于兴奋毒性作用而导致癫痫的发生;阻止谷氨酸盐释放,小鼠癫痫活动可得到明显控制。然而,关于瘤周谷氨酸水平与胶质瘤继发性癫痫临床研究较少。有研究从临床病例统计与分析^[7,8]、药物作用机理^[9]方面研究发现胶质瘤继发性癫痫和谷氨酸或谷氨酸盐存在密切联系。孟大伟等^[10]在大鼠胶质瘤癫痫模型中发现,癫痫组海马组织、脑皮质以及脑脊液中天冬氨酸含量明显增高。天冬氨酸与谷氨酸具有共同储存共同释放的机制,天冬氨酸释放依赖于突触前膜上的N-甲基-D-天冬氨酸受体,给予该受体的拮抗剂能延缓癫痫形成。切除胶质瘤能从源头上减少谷氨酸、天冬氨酸释放,对胶质瘤继发性癫痫疗效确切,进一步印证谷氨酸、天冬氨酸增多与胶质瘤继发性癫痫存在一定关系。

然而,本研究还存在缺陷。本研究性别、年龄、肿瘤级别、瘤周标本的可控性较差。在瘤周标本确定方面,虽采用术前精准定位,术中显微镜下确定,术后将肿瘤标本和瘤周标本进行对比,三个条件都满足才能确定为合格标本。值得指出的是,在瘤周标本确定方面,因为条件有限,才采取了上述的复杂的瘤周标本确定方案,如果能有术中MRI和立体定向设备,能更简单而可靠精确地取到瘤周标本。同时,本研究的病例仍较少,为了解决这一问题,最好能多中心联合起来研究,能更好的优化组年龄、性别、组织标本分级等结构。

总之,胶质瘤伴癫痫患者瘤周谷氨酸、天冬氨酸水平增高与胶质瘤继发性癫痫存在相关性,可能是胶质瘤癫痫发作的病理生理机制之一。

【参考文献】

[1] Wick W, Menn O, Meisner C, et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long [J]? *Onkologie*, 2005, 28 (8-9): 391-396.

(下转第335页)

发组预后同样差于单发组。本研究生存期普遍要短于以上两项研究,可能是生存期的计算是从患者胶质瘤复发后再次手术的日期开始计算,而以上两项研究都是从患者第一次手术开始计算。

GBM 主要采用手术、替莫唑胺化疗及放疗等综合治疗,手术是主要手段。多发性胶质瘤全切率较低。Patil 等^[1]报道多发性胶质瘤的全切率为 8.5%。而 Thomas 等^[7]报道多发性胶质瘤的全切率达到了 23%。本研究多发组全切率为 25%,与文献报道相仿。di Russo 等^[8]将多发性胶质瘤分为手术切除组(至少切除一个病灶)与活检组,发现手术切除组中位生存期为 12 个月,活检组只有 4 个月,说明手术切除能够改善病人的预后。而 Hassaneen 等^[9]建议双侧开颅尽量切除肿瘤来改善多发性胶质瘤病人的预后。本研究根据手术切除程度,将多发性组再分为全切组和部分切除组,结果显示全切组中位生存期为 7.9 个月,部分切除组只有 3.7 个月,表明对于复发 GBM,全切肿瘤比部分切除的预后要好。

总之,GBM 复发率高,而相当一部分复发 GBM 表现为多发病灶,给治疗增加了难度,预后远差于单发性。而关于多发性胶质瘤的分子机制不明^[2],目前的治疗基本同单发性胶质瘤,手术仍然是主要治疗手段,并且手术切除率越高,病人预后也越好。随着各种新的治疗手段靶向治疗、免疫治疗的研究深入,相信能够给多发 GBM 的治疗带来新的希望。

【参考文献】

- [1] Patil CG, Yi A, Elramisy A, *et al.* Prognosis of patients with multifocal glioblastoma: a case-control study [J]. *J Neurosurg*, 2012, 117(4):705-711.
 - [2] Patil CG, Eboli P, Hu J. Management of multifocal and multicentric gliomas [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2012, 23(2): 343-350.
 - [3] Akimoto J, Sasaki H, Haraoka R, *et al.* Case of radiologically multicentric but genetically identical multiple glioblastomas [J]. *Brain Tumor Pathol*, 2014, 31(2): 113-117.
 - [4] Walter J, Koch A, Herbold C, *et al.* Multifocal glioblastoma multiforme in the posterior fossa mimicking cerebral metastases: case presentation and review of the current literature [J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2013, 74 Suppl 1: e30-35.
 - [5] Turola MC, Schivalocchi R, Ramponi V, *et al.* A rare case of multicentric synchronous bi-frontal glioma in a young female. Diagnostic and therapeutic problems: a case report [J]. *Cases J*, 2009, 2(1): 81.
 - [6] Barnard RO, Geddes JF. The incidence of multifocal cerebral gliomas: a histologic study of large hemisphere sections [J]. *Cancer*, 1987, 60(7): 1519-1531.
 - [7] Thomas RP, Xu LW, Lober RM, *et al.* The incidence and significance of multiple lesions in glioblastoma [J]. *J Neurooncol*, 2013, 112(1): 91-97.
 - [8] di Russo P, Perrini P, Pasqualetti F, *et al.* Management and outcome of high-grade multicentric gliomas: a contemporary single-institution series and review of the literature [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155(12): 2245-2251.
 - [9] Hassaneen W, Levine NB, Suki D, *et al.* Multiple craniotomies in the management of multifocal and multicentric glioblastoma [J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(3): 576-584.
(2015-11-30 收稿, 2016-03-19 修回)
-
- (上接第 332 页)
- [2] Piotrowski AF, Blakeley J. Clinical management of seizures in patients with low-grade glioma [J]. *Neuro Oncol*, 2015, 25(3): 219-224.
 - [3] 格林伯格. 神经外科手册[M]. 赵继宗译. 第 7 版. 南京:江苏科技出版社, 2013, 492-493.
 - [4] 姚培森. 胶质瘤细胞与星形胶质细胞的谷氨酸-谷氨酰胺代谢耦合[D]. 福建医科大学, 2014.
 - [5] Simon M, von Lehe M. Glioma-related seizures: glutamate is the key [J]. *Nat Med*, 2011, 17(10): 1190-1191.
 - [6] Buckingham SC, Campbell SL, Haas BR, *et al.* Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity [J]. *Nat Med*, 2011, 17(10): 1269-1274.
 - [7] Yuen TI, Morokoff AP, Bjorksten A, *et al.* Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas [J]. *Neurology*, 2012, 79(9): 883-889.
 - [8] Liubinas SV, O'Brien TJ, Moffat BM, *et al.* Tumour associated epilepsy and glutamate excitotoxicity in patients with gliomas [J]. 2014, 21(6): 899-908.
 - [9] Ruegg S, Roelcke U. Brain tumor-associated seizures: glutamate, transporters, and an old drug [J]. *Neurology*, 2012, 79(9): 844-845.
 - [10] 孟大伟, 刘焕光, 陈宁, 等. 颞叶癫痫大鼠不同时期海马细胞外氨基酸类递质的变化[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2012, 25(4): 204-207.
(2016-03-05 收稿, 2016-03-15 修回)